

accumulation de lipides et de glycogène. L'analyse protéique du tissu cardiaque n'indique pas de différence d'expression des lamines A/C chez les souris LmnadK32/+ comparées à leurs contrôles wild-types. Par contre, une augmentation significative de l'expression de tubuline a été mise en évidence chez les souris LmnadK32/+ symptomatiques âgées de 400J. Enfin, la voie de signalisation ERK1 est activée chez les souris LmnadK32/+ de 70J, encore asymptomatiques, malgré une diminution du niveau d'expression protéique de ERK1. Cependant, cette activation et cette diminution d'expression ne sont pas retrouvées chez les animaux symptomatiques.

En conclusion, la souris LmnadK32/+ présente une DCM et constitue le premier modèle murin autosomique dominant d'EDMD muté dans le gène Lmna. Nos premiers résultats permettent de formuler des hypothèses physiopathologiques à l'origine de la DCM : 1) la mutation LmnadK32, localisée dans le domaine de dimérisation des lamines A/C, induit une fragilisation de l'enveloppe nucléaire et un remodelage compensatoire du cytosquelette microtubulaire qui pourrait retentir sur les propriétés contractiles des cardiomyocytes ; 2) l'activation de la signalisation ERK1 précède le développement de la DCM. Il reste à déterminer si l'activation précoce de ERK1 joue un rôle protecteur ou inducteur de la DCM.

#### H008

### LE BLOCAGE DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II INHIBE L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE ET L'ACTIVATION DE FHL1 CHEZ LA SOURIS HÉTÉROZYGOTE DÉFICIENTE EN CMYBP-C

P. LE CORVOISIER <sup>1,2</sup>, N. VIGNIER <sup>3</sup>, L. SAMBIN <sup>1</sup>, C. BLARD <sup>3</sup>, C. DELCAYRE <sup>4</sup>, L. HITTINGER <sup>1</sup>, L. CARRIER <sup>5</sup>, J.-B. SU <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm U955 ; Université Paris 12 Val de Marne, Faculté de Médecine, Créteil, France

<sup>2</sup> CIC006 ; Université Paris 12 Val de Marne, Faculté de Médecine, Créteil, France

<sup>3</sup> Inserm U582 ; Institut de Myologie, Université Paris 6, Paris, France

<sup>4</sup> Inserm U942 ; Université Paris-Diderot, Paris, France

<sup>5</sup> Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Les mutations de la protéine C cardiaque (cMyBP-C) sont une cause de cardiomyopathies hypertrophiques (CMH). Les souris transgéniques hétérozygotes déficientes en cMyBP-C (HET) présentent une CMH d'apparition tardive à fonction systolique conservée. Le système rénine angiotensine (SRA) cardiaque joue un rôle important dans l'hypertrophie, mais son rôle dans le développement d'une CMH génétiquement déterminée a été peu étudié.

Cette étude évaluait le rôle du SRA dans l'induction de la CMH chez la souris HET. Des souris HET et sauvages (WT), âgées de 5 mois, ont été traitées par irbésartan (50 mg/kg/jour) ou placebo pendant 8 semaines. L'expression dans le ventricule gauche (VG) des gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE), du récepteur AT1 de l'angiotensine II (AGTR1), de la calcineurine A (PPP3CB) de la calcipressin 1 (RCAN1), et de FHL1 (four and a half LIM domains 1, une protéine associée à cMyBP-C au sein du sarcomère) a été analysée par RT-qPCR.

Après 8 semaines de traitement, la pression artérielle est normale dans tous les groupes. Le poids du VG/poids du corps des souris HET est augmenté par rapport aux WT ( $3,9 \pm 0,3$  vs.  $3,3 \pm 0,4$  mg/g ;  $p < 0.01$ ) dans le groupe placebo. Dans les groupes traités par irbésartan, ce rapport est comparable pour les souris HET ( $3,4 \pm 0,5$  mg/g) et WT ( $3,2 \pm 0,4$  mg/g ;  $p = ns$ ). L'expression des gènes de l'ACE, PPP3CB et RCAN1 est comparable entre les souris HET et WT et n'est pas affectée par le traitement par irbésartan. L'expression d'AGTR1 est similaire chez les souris HET et WT traitées par placebo mais augmente après traitement par irbésartan uniquement chez les souris HET. À l'inverse, l'expression de FHL1 est activée chez les souris HET par rapport aux souris WT mais cette augmentation est prévenue par le traitement par irbésartan.

En conclusion, chez la souris cMyBP-C, le développement de l'hypertrophie est accompagné par une augmentation de l'expression du gène FHL1 dans le VG. Le traitement par irbésartan inhibe l'hypertrophie et l'activation de l'expression de FHL1 dont le mécanisme reste à déterminer.

#### H009

### HYPEROXIA PRODUCES A DEACTIVATION OF METABOREFLEX IN CHRONIC HEART FAILURE

F. DESPAS <sup>1</sup>, M. LABRUNEE <sup>1</sup>, N. FRANCHITTO <sup>1</sup>, M. GALINIER <sup>2</sup>, J.-M. SENARD <sup>1</sup>, A. PATHAK <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe 8 Inserm U858, I2MR, Hôpital de Rangueil, CHU, Toulouse, France

<sup>2</sup> Service de Cardiologie, Hôpital de Rangueil, Toulouse, France

**Introduction** — In healthy subject hyperoxia enhances metaboreflex sensitivity during static exercise. However the influence of chronic heart failure on metaboreflex sensibility remains a matter of controversies. Moreover the effect of hyperoxia on this reflex in CHF patients is unknown. This is of importance since these patients regularly receive chronic administration of nasal oxygen during hospital admission.

**Methods** — The effects of breathing 21% (normoxia) and 100% oxygen (hyperoxia) at rest and during isometric handgrip at 30% of maximal voluntary contraction on MSNA, heart rate (HR), blood pressure (systolic, diastolic, mean and pulse pressure) and O2 saturation (SaO2) were determined in 14 patients with heart failure. The isometric handgrips were followed by 3 min of post-exercise circulation arrest (PE-CA) to allow metaboreflex activation in the absence of other reflex mechanisms.

**Results** — In normoxia, handgrip and PE-CA induced an expected increase in MSNA and hemodynamic parameters (BP, HR; all  $p < 0,05$ ). Hyperoxia enhanced resting diastolic, mean blood pressure and SaO2 (all  $p < 0,05$ ), but without effects on MSNA responses. Hyperoxia did not modify expected response of sympathetic and hemodynamic parameters during exercise (all  $p < 0,05$ ) but response after PE-CA was blunted.

**Conclusion** — In patients with chronic heart failure, hyperoxia did not alter metaboreflex MSNA activation. In contrast, hyperoxia attenuates metaboreflex activation. This effect could lead to a diminished activation of the sympathetic nervous tone in heart failure and have beneficial effects.